Case report / Opis przypadku

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2024, 40 (1), 61–68
© 2024 Institute of Psychiatry and Neurology. All rights reserved.
DOI: https://doi.org/10.5114/fpn.2024.140240

Individualization of multiple sclerosis treatment – case report

Indywidualizacja leczenia stwardnienia rozsianego – opis przypadku

Gabriela Trojan[1], Krzysztof Nadgrodkiewicz[2]

1 Studenckie Koło Naukowe „Neurologia", Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, ul. Malczewskiego 29, 26-600 Radom, Polska; Kazimierz Pulaski University of Technology and Humanities in Radom, Malczewskiego 29, 26-600 Radom, Poland

2 Klinika Neurologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu, ul. Aleksandrowicza 5, 26-617 Radom, Polska; Neurology Clinic, Masovian Specialist Hospital in Radom, Aleksandrowicza 5, 26-617 Radom, Poland

ABSTRACT

Objectives. Multiple sclerosis is the most common inflammatory-demyelinating disease of the CNS and the most common cause of disability among young people. The individualisation of therapy leads to better treatment results and makes it possible to increase compliance, i.e., the patient's adherence to the recommendations given. Adherence, i.e., cooperation between the patient and the doctor, is equally important. The patient has a decisive influence on the choice of treatment.

Case report. A 27-year-old man with relapsing-remitting MS diagnosed in 2013 has been presenting with pyramidal-cerebellar syndrome since the onset of the disease. The patient underwent unsuccessful treatment with interferon beta-1a, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, and teriflunomide. Individual treatments were discontinued by the patient due to side effects of the drugs. The presented case report is an example of the high effectiveness of induction therapy followed by escalation treatment.

Conclusions. The patient-doctor relationship is crucial in the treatment process.

Received: 29.09.2023
Accepted: 28.11.2023

KEYWORDS:
- multiple sclerosis
- individualization of therapy
- treatment of multiple sclerosis
- management of multiple sclerosis

SŁOWA KLUCZOWE:
- stwardnienie rozsiane
- indywidualizacja terapii
- leczenie stwardnienia rozsianego
- postępowanie w stwardnieniu rozsianym

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI
Gabriela Trojan
Studenckie Koło Naukowe „Neurologia",
Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny
im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu,
ul. Malczewskiego 29, 26-600 Radom, Polska
email: gabrielaatrojan@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą chorobą OUN o podłożu zapalno-demielinizacyjnym, jak również najczęstszą przyczyną niesprawności wśród młodych ludzi. Indywidualizacja terapii pozwala na osiągnięcie lepszych wyników leczenia i pozwala zwiększyć *compliance*, czyli stosowanie się pacjenta do udzielanych mu zaleceń. Równie ważna jest *adherence*, czyli współpraca pacjenta z lekarzem oraz wspólne podejmowanie decyzji i ich ocena przez pacjenta. *Adherence* zakłada większą aktywność pacjenta w porównaniu do

compliance. Pacjent ma decydujący wpływ na wybór leczenia. Zdarza się, że relacja terapeutyczna bywa trudna, jednak nie zwalnia to z obowiązku dopasowania najlepszego możliwego schematu leczenia akceptowalnego zarówno dla lekarza, jak i pacjenta.

Opis przypadku. 27-letni mężczyzna z rozpoznaną w 2013 roku rzutowo-remisyjną postacią SM prezentuje od początku zachorowania zespół piramidowo-móżdżkowy. Pacjent przebył nieskuteczne leczenie interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem. Poszczególne kuracje były przerywane przez chorego ze względu na działania niepożądane leków. Prezentowany opis przypadku jest przykładem wysokiej skuteczności terapii indukcyjnej i włączenia po niej leczenia eskalacyjnego.

Komentarz. Relacja pacjent–lekarz ma kluczowe znaczenie w procesie leczenia.

Introduction

Multiple sclerosis is the most common inflammatory-demyelinating disease of the CNS and the most common cause of disability among young people. Damaging factors include genetic, epigenetic, and environmental factors. Current medicine cannot effectively halt the progression of the disease, which is why it is so important to develop and implement an individual and effective therapeutic strategy.

Recent scientific reports indicate that the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Poland are higher than estimated (Wnuk *et al.*, 2021). The female-to-male incidence ratio in patients with multiple sclerosis was 2.4:1 (Wnuk *et al.*, 2021). However, the prognosis of MS is worse in men. Recovery from flare-ups of the disease takes longer for them. Furthermore, they have a higher risk of cognitive impairment and are more likely to develop chronic forms of MS, which is inherently associated with more severe disability (Coyle, 2021).

In addition, an increase in the prevalence of disease in the population was observed between 2014 and 2019 and fewer new diagnoses (Wnuk *et al.*, 2021). The incidence was estimated at 6.6/100,000 population and the prevalence at 131.2/100,000 population (Wnuk *et al.*, 2021).

Case study

A 27-year-old patient was admitted to the Neurology Department during a flare-up of MS. The patient was diagnosed ten years ago (in 2013) with a relapsing-remitting form of MS. From the onset of the disease, the patient presented with pyramidal-cerebellar syndrome. The ailments began with discrete movement disorders. The patient complained of dizziness and balance problems. There were temporary bladder problems. At the time of diagnosis, the patient had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 1. The family history analysis revealed that the patient's mother also suffered from multiple sclerosis. The MS was diagnosed based on the 2017 McDonald criteria (Thompson *et al.*, 2018) and based on the clinical course and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, cervical medulla, and thoracic part of the spinal cord. Type two oligoclonal bands were detected in cerebrospinal fluid (CSF).

The patient has undergone unsuccessful treatment with interferon beta-1a (Avonex: 2013-2014). Treatment was discontinued by the patient due to the development of a severe flu-like syndrome.

During one hospitalisation (March–April 2015), an autologous stem-cell transplantation (ASCT) procedure was initiated, which the patient discontinued (December 2015).

Treatment with dimethyl fumarate was then implemented (September 2016–April 2017). The patient discontinued the treatment due to what he considered to be very bothersome stomach problems. Under the circumstances, treatment with glatiramer acetate was initiated (September 2017–November 2017). The treatment was discontinued by the patient due to the severe muscle pain experienced. Teriflunomide was included between September 2019 and February 2021. Again, the patient discontinued the ongoing treatment, being unable to tolerate the side effects accompanying the treatment. Corticosteroids (mainly methylprednisolone) were used to alleviate the symptoms of the flare-ups.

Treatment discontinuations were due to patient decisions and failure to attend appointments.

Some disease flare-ups noted in the documentation occurred in November 2015, February 2017, July 2018, August 2021, October 2021, and January 2023.

Due to a high annualised relapse rate (ARR) (2 per year), a noticeable progression independent of relapse activity (PIRA), an increase in EDSS of 3 points in the pyramidal and cerebellar systems, and high activity of the demyelinating process on brain MRI, the decision was made to implement induction therapy (1 gram methylprednisolone + 20 mg mitoxantrone – 3 cycles every 30 days) in December 2021–February 2022. Neurological improvement was achieved and natalizumab 300 mg i.v. every 30 days was implemented (March 2022). To date, the patient has received 15 doses (as of June 2023).

The patient's anti-JCV serological status remains negative.

The current degree of functional capacity was assessed at 4 points on the EDSS scale.

The patient's current clinical status is shown in the table below.

Cranial nerves	Upper limbs	Lower limbs	Other
• bilateral optic disc pallor • increased jaw jerk reflex	• deep reflexes R > L increased • positive Sterling reflex (bilateral) • dysmetria in the finger-to--nose test • diadochokinesis normal • bathyaesthesia not impaired	• spastically increased muscle tone • positive Rossolimo's sign • increased patellar and Achilles tendon reflexes with associated foot clonus • bathyaesthesia not impaired	• positive Lhermitte's sign • urinary incontinence • spastic ataxic gait

Table 1. *The patient's current clinical condition*

Discussion

It is arguable whether, after such a long duration of the disease, we are still dealing with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) or secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). SPMS is somehow a consequence of RRMS, but it does not necessarily develop in every RRMS patient. It appears on average 10–15 years after the onset of the disease, which is exactly where the patient described is now (Brola *et al.*, 2016). In the general population, patients with the SPMS form represent approx. 40% of all patients with MS (Brola *et al.*, 2016).

According to the clinical data and the patient's history, the neurological condition was stable during remission and did not deteriorate, so there is no case for SPMS here. Significant deterioration occurred before the implementation of induction therapy (possibly related to disease flare-up – October 2021, induction treatment included in December 2021), but was nevertheless classified as PIRA. Research shows that, increasingly, PIRA is the most important of the mechanisms that lead to increasing disability in multiple sclerosis patients (Tur *et al.*, 2023). This also applies to the group of patients who have not been formally diagnosed with SPMS (Tur *et al.*, 2023).

Thereafter, the patient was not observed to have a steady increase in disability during the remissions achieved. The assessment is made difficult by the fact that the patient frequently discontinued treatment and did not show up for routine follow-ups, which means that we do not have enough reliable data. Deterioration of mobility only occurred during periods associated with the onset of subsequent relapse-associated worsening (RAW) (last in January 2023).

Lorscheider *et al.* presented a definition of SPMS in which they distinguished: (a) progression of disability expressed as a 1-point increase on the EDSS scale in patients with an EDSS of 5.5 or less; or (b) by 0.5 points on the EDSS scale in patients with an EDSS of 6 or more; (c) no disease flare-up; (d) SPMS can be diagnosed in patients who have reached a minimum of 4 points on the EDSS scale; (e) patient with confirmed disease progression over more than three months; (f) patients who have scored at least 2 points on the functional pyramidal tract assessment subscale (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2020). At present, no biochemical or radiological biomarkers are available to clearly indicate either form of MS (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2020).

The case described here meets this criterion as there was a 3-point increase in EDSS in December 2021, before induction treatment.

The conversion from RRMS to SPMS itself can take up to several years and is most often recognised retrospectively. The RRMS form, on the other hand, is supported by the active lesions seen on MRI. The case presented certainly needs to be observed closely to make a proper diagnosis.

Implemented treatment (natalizumab) has recently been reported to be associated with a lower likelihood of conversion to SPMS as compared with initial treatment with glatiramer acetate or beta interferon (Brown *et al.*, 2019).

Among the highly active drugs, alemtuzumab could also have been chosen for consideration, but such a move was not decided due to the limited treatment options at a later stage. In the United States, the drug has been registered for the treatment of patients after previous unsuccessful treatment with two immunomodulatory drugs (Cross *et al.*, 2022). Alemtuzumab appears to be a more favourable option than fingolimod and interferon β in terms of disease activity (Brown *et al.*, 2019). Nevertheless, natalizumab has a better-documented effect than alemtuzumab on inhibiting MS progression (Cross *et al.*, 2022). The patient's previous approach to the therapeutic process and frequent changes in treatment during the course of the disease were also taken into account.

At its recent conference in October 2023, the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), placed clear emphasis on the fact that MS is an inflammatory disease from its very beginning. Chronic inflammation has been shown to be localised particularly at the periphery of persistent active lesions and in the pia mater. These changes were observed in at least half of MS patients. They are associated with a poorer prognosis and incidence of PIRA (Adamczyk, 2023).

For very active disease, induction therapy is recommended. In multiple sclerosis, induction therapy appears to have both short-term and long-term benefits.

Once the disease is under control, treatment can be changed to maintenance treatment with a better-tolerated drug. The following conditions must be met to implement induction therapy: (1) diagnosis of an RRMS form; (2) patient aged 40 years or less; (3) high disease activity (at least 2 or more disease flare-ups in the last 12 months); (4) EDSS score of at least 4; (5) EDSS score increase of at least 2 as a result of disease flare-ups in the last 12 months; (6) at least two GD+ lesions on MRI on T2-weighted images (Edan, Le Page, 2013).

Mitoxantrone is a drug used in chemotherapy and in the treatment of aggressive forms of RRMS and progressive forms of multiple sclerosis. Methylprednisolone is a corticosteroid often used to reduce inflammation and treat acute exacerbations or relapses of multiple sclerosis. Regular monitoring of cardiac function is necessary as mitoxantrone has cardiotoxic effects.

The start of treatment with mitoxantrone and methylprednisolone in dose and regimen was different from the routinely received drugs. Lefort points out that the duration of treatment with mitoxantrone in multiple sclerosis is usually limited to a specific number of doses or a specific period, often ranging from three to six months (Lefort *et al.*, 2022). The maximum dose that can be taken over a lifetime is 140 mg/m^2 (Cross *et al.*, 2022). This is due to its high toxicity and resulting side effects; cardiac toxicity and the occurrence of leukaemias secondary to treatment have been reported (Cross *et al.*, 2022). There are reports of 20 mg of mitoxantrone being used every month for a consecutive 3 or 6 months (Lefort *et al.*, 2022, Ruggieri *et al.*, 2022, Bourgault *et al.*, 2002, Szwed, 2014). Patient outcomes were comparable (Lefort *et al.*, 2022, Szwed, 2014, Rush *et al.*, 2015).

The risk of treatment-related cardiomyopathy and leukaemia means that mitoxantrone should be used for as short a time as possible to achieve therapeutic benefit, but no longer than two years in the treatment of aggressive forms of RRMS and SPMS.

Simultaneous intravenous administration of 20 mg mitoxantrone and 1 g intravenous methylprednisolone once a month for 6 months was more effective than intravenous methylprednisolone monotherapy in preventing the development of new gadolinium-enhancing lesions in patients with very active RRMS or SPMS (Scott, Figgitt, 2004).

The state of multiple sclerosis treatment is changing very rapidly and to the benefit of patients. New drugs with higher efficacy than those previously used in the first line are emerging. A major problem that arises with the emergence of new drugs is the individual selection of preparations and the management of the patient over a long period. The safety profile of the drugs is different in some patients and, consequently, we can expect even severe side effects to occur. Nevertheless, it is important to remember that these drugs significantly improve the quality of life, and the functional level of patients, reduce the number of flare-ups, reduce cerebellum atrophy, and therefore the long-term benefits are very tangible.

The side effects of the treatment were either unacceptable or very inconvenient for the patient, resulting in frequent treatment changes. Treatment with interferon beta-1a resulted in severe flu-like syndrome. Dimethyl fumarate caused troublesome stomach problems. Glatiramer acetate was discontinued due to muscle pain. Taking teriflunomide was associated in the patient with a constant feeling of loss of strength and weakness.

No significant improvement was seen until natalizumab was introduced into the treatment. Natalizumab is a safe and effective drug, as confirmed by numerous long-term studies (Butzkueren *et al.*, 2020, Morrow *et al.*, 2022). The patient was more willing to comply with the recommendations. There has been a significant reduction in relapse frequency.

Attempts to use bone marrow transplantation and stem cell administration in clinical trials based on experimental studies are allowed (Dayama *et al.*, 2020, Muraro *et al.*, 2017). Long-term follow-up showed that the 5-year probability of progression-free survival, as assessed by the EDSS score, was 46% and overall survival was 93% (Muraro *et al.*, 2017). Younger age, a relapsing-remitting form of multiple sclerosis, fewer prior immunotherapies and a lower baseline EDSS score were factors associated with a better prognosis (Dymecka, Gerymski, 2019).

An important role in treatment is played by the support of others, be it family or support groups for people with MS (Dymecka, Gerymski, 2019). Contact with people with similar experiences has a positive impact on the course of the disease and allows effective coping strategies to be developed.

Conclusions

It is impossible to predict the course of the disease in MS. Life expectancy in patients with MS is only slightly shorter than in healthy individuals in the population. The main problem is increasing disability.

Treatment of multiple sclerosis aims to minimise the risk of further relapses, inhibit the progression of disability independent of flare-ups, reduce the number and activity of demyelinated plaques in the CNS, and inhibit cerebellum atrophy. ■

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex – SM) jest najczęstszą chorobą OUN o podłożu zapalno-demielinizacyjnym, jak również najczęstszą przyczyną niesprawności wśród młodych ludzi. Wśród czynników uszkadzających wyróżnia się czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. W chwili obecnej medycyna nie potrafi skutecznie zahamować postępu choroby, dlatego tak istotne jest opracowanie i wdrożenie indywidualnej, skutecznej strategii terapeutycznej.

Według ostatnich doniesień naukowych zapadalność i częstość występowania stwardnienia rozsianego w Polsce są wyższe, niż szacowano (Wnuk *et al.*, 2021). Stosunek zachorowalności kobiet do mężczyzn u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosił 2,4 : 1 (Wnuk *et al.*, 2021). Mimo to u mężczyzn rokowania w przebiegu SM są gorsze. Rekonwalescencja po rzutach choroby przebiega u nich dłużej. Co więcej, istnieje u nich wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych oraz większe prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłych form SM, co jest nierozerwalnie związane z cięższą niepełnosprawnością (Coyle, 2021).

Ponadto zaobserwowano wzrost częstości występowania chorób w populacji w latach 2014–2019, jak również odnotowano mniej nowych rozpoznań (Wnuk *et al.*, 2021). Zapadalność oszacowano na 6,6/100 000 mieszkańców, a chorobowość na 131,2/100 000 mieszkańców (Wnuk *et al.*, 2021).

Opis przypadku

27-letni chory trafił do Oddziału Neurologii w trakcie trwania rzutu chorobowego w przebiegu SM. Przed dziesięcioma laty (w 2013 roku) rozpoznano u niego rzutowo-remisyjną postać SM. Od początku zachorowania prezentował zespół piramidowo-móżdżkowy. Dolegliwości rozpoczęły się od dyskretnych zaburzeń ruchowych. Pacjent skarżył się na zawroty głowy i problemy z utrzymaniem równowagi. Wystąpiły przejściowe problemy z pęcherzem moczowym. W chwili rozpoznania pacjent uzyskał w skali EDSS 1 punkt (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Z analizy rodowodu wiadomo, że matka pacjenta również chorowała na stwardnienie rozsiane. Rozpoznanie SM postawiono na podstawie kryteriów McDonalda z 2017 r. (Thompson *et al.*, 2018) oraz na podstawie przebiegu klinicznego i badania za pomocą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging – MRI) mózgowia, rdzenia szyjnego i piersiowego. W płynie mózgowo-rdzeniowym (cerebrospinal fluid – CSF) wykryto prążki oligoklonalne typu drugiego.

Pacjent przebył nieskuteczne leczenie interferonem beta-1a (Avonex: 2013–2014). Leczenie zostało porzucone przez pacjenta ze względu na rozwinięcie się ciężkiego zespołu grypopodobnego.

Podczas jednej z hospitalizacji (marzec–kwiecień 2015) rozpoczęto procedurę transplantacyjną autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (Autologous stem cell transplantation – ASCT), którą pacjent przerwał (grudzień 2015).

Następnie wdrożono leczenie fumaranem dimetylu (wrzesień 2016–kwiecień 2017). Pacjent porzucił leczenie ze względu na bardzo uciążliwe w jego ocenie problemy żołądkowe. W zaistniałej sytuacji rozpoczęto leczenie octanem glatirameru (wrzesień 2017–listopad 2017). Leczenie zostało przerwane przez pacjenta ze względu na odczuwany silny ból mięśni. Teryflunomid włączono w okresie od września 2019 do lutego 2021. Ponownie pacjent porzucił prowadzone leczenie, nie mogąc zaakceptować skutków ubocznych towarzyszących leczeniu. W łagodzeniu następstw rzutów stosowano kortykosteroidy (głównie metyloprednizolon).

Przerwy w leczeniu były spowodowane decyzjami pacjenta i niestawianiem się na wizyty.

Pewne rzuty chorobowe, które odnotowano w dokumentacji, miały miejsce w: listopadzie 2015 roku, lutym 2017, lipcu 2018, sierpniu 2021, październiku 2021 oraz styczniu 2023.

W związku z wysoką częstością rzutów w przeliczeniu na rok (2 w ciągu roku) (Annualised Relapse Rate – ARR), zauważalną progresją choroby niezależną od aktywności związanej z rzutem (Progression independent of relapse activity – PIRA), wzrostem w EDSS o 3 punkty w zakresie układu piramidowego i móżdżkowego, a także wysoką aktywnością procesu demielinizacyjnego w badaniu MRI mózgowia podjęto decyzję o wdrożeniu terapii indukcyjnej (1 gram metylprednizolonu + 20 mg mitoksantronu – 3 cykle co 30 dni) w okresie grudzień 2021–luty 2022. Uzyskano poprawę stanu neurologicznego i wdrożono do leczenia natalizumab 300 mg i.v. co 30 dni (marzec 2022). Dotychczas pacjent przyjął 15 dawek (stan na czerwiec 2023).

Status serologiczny pacjenta w zakresie anty-JCV pozostaje negatywny.

Aktualny stopień sprawności funkcjonalnej oceniono na 4 punkty w skali EDSS.

Aktualny stan kliniczny pacjenta został przedstawiony w tabeli poniżej.

Nerwy czaszkowe	Kończyny górne	Kończyny dolne	Inne
• obustronne zblednięcie tarcz nerwów wzrokowych • wygórowany odruch żuchwowy	• odruchy głębokie P > L wygórowane • dodatni objaw Sterlinga (obustronnie) • dysmetria w próbie palec–nos • diadochokineza w normie • czucie głębokie niezaburzone	• napięcie mięśni wzmożone spastycznie • dodatni objaw Rossolimo • wzmożone odruchy rzepkowe i ze ścięgna Achillesa z towarzyszącym stopotrząsem • czucie głębokie niezaburzone	• dodatni objaw Lhermitte'a • nietrzymanie moczu • chód spastyczno-ataktyczny

Tabela 1 Aktualny stan kliniczny pacjenta

Dyskusja

Można się zastanowić, czy po tak długim czasie trwania choroby wciąż mamy do czynienia z postacią rzutowo-remisyjną (relapsing-remitting multiple sclerosis – RRMS), czy jednak z wtórnie postępującą (secondary progressive multiple sclerosis – SPMS). SPMS jest niejako konsekwencją RRMS, ale nie musi się rozwinąć u każdego chorego z RRMS. Pojawia się średnio 10–15 lat od zachorowania, czyli dokładnie w chwili, w której znajduje się opisywany pacjent (Brola *et al.*, 2016). W ogólnej populacji pacjenci z postacią SPMS stanowią ok. 40% wszystkich pacjentów z SM (Brola *et al.*, 2016).

Według danych klinicznych i z wywiadu zebranego od pacjenta wynika, że w trakcie remisji stan neurologiczny był stabilny i nie ulegał pogorszeniu – a więc nie można tutaj mówić o SPMS. Znaczące pogorszenie miało miejsce przed wdrożeniem terapii indukcyjnej (prawdopodobnie powiązane z rzutem choroby – październik 2021, włączone leczenie indukcyjne grudzień 2021), niemniej zostało sklasyfikowane jako PIRA. Badania dowodzą, że coraz częściej to właśnie PIRA jest najważniejszym z mechanizmów, które prowadzą do narastania niepełnosprawności u pacjentów w przebiegu stwardnienia rozsianego (Tur *et al.*, 2023). Dotyczy to również grupy chorych, u których nie postawiono formalnego rozpoznania SPMS (Tur *et al.*, 2023).

W późniejszym okresie nie zaobserwowano u pacjenta stałego narastania niepełnosprawności w trakcie uzyskiwanych remisji. Trudności w ocenie nastręcza fakt, że pacjent często przerywał leczenie i nie pojawiał się na rutynowych kontrolach, co sprawia, że nie mamy wystarczającej ilości wiarygodnych danych. Pogorszenie sprawności ruchowej występowało jedynie w okresach związanych z pojawieniem się kolejnych rzutów choroby (RAW, *relapse-associated worsening*) (ostatni w styczniu 2023 roku).

Lorscheider *et al.* zaprezentowali definicję SPMS, w której wyróżnili: a) postęp niepełnosprawności wyrażony wzrostem o 1 punkt w skali EDSS u pacjentów z EDSS równym lub mniejszym od 5,5 lub b) 0,5 punktu w skali EDSS u pacjentów z EDSS równym lub większym od 6, c) brak rzutu choroby, d) SPMS można rozpoznać u pacjentów, którzy osiągnęli minimum 4 punkty w skali EDSS, e) mają potwierdzoną progresję choroby w przeciągu powyżej trzech miesięcy, f) którzy w podskali funkcjonalnej oceny układu piramidowego uzyskali co najmniej 2 punkty (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2020). Obecnie nie są dostępne żadne biomarkery biochemiczne ani radiologiczne, które wskazywałyby jednoznacznie na którąś z postaci SM (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2020).

Opisywany przypadek spełnia to kryterium, gdyż w grudniu 2021, przed leczeniem indukcyjnym, odnotowano wzrost EDSS o 3 punkty.

Sam proces przejścia z RRMS do SPMS może trwać do kilku lat i najczęściej jest rozpoznawany retrospektywnie. Za postacią RRMS przemawiają z kolei czynne zmiany widoczne w badaniu MRI. Prezentowany przypadek z pewnością należy uważnie obserwować, aby móc postawić właściwe rozpoznanie.

Wdrożone leczenie (natalizumab) według ostatnich doniesień wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem konwersji do postaci SPMS w porównaniu z początkowym leczeniem octanem glatirameru lub interferonem beta (Brown *et al.*, 2019).

Do rozważenia z wysoce aktywnych leków można było wybrać również alemtuzumab, ale nie zdecydowano się na taki ruch ze względu na ograniczone możliwości leczenia w późniejszym okresie. W Stanach Zjednoczonych lek ten został zarejestrowany do leczenia pacjentów po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu dwoma lekami immunomodulacyjnymi (Cross *et al.*, 2022). Alemtuzumab wydaje się korzystniejszą opcją niż fingolimod i interferon β w kontekście aktywności rzutowej (Brown *et al.*, 2019). Mimo to natalizumab ma lepszy udokumentowany wpływ niż alemtuzumab na zahamowanie progresji SM (Cross *et al.*, 2022). Wzięto również pod uwagę dotychczasowe podejście pacjenta do procesu terapeutycznego i częste zmiany sposobu leczenia w przebiegu choroby.

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) podczas swojej ostatniej konferencji w październiku 2023 roku kładł wyraźny nacisk na fakt, że SM od samego początku jest chorobą o podłożu zapalnym. Dowiedziono, że przewlekły stan zapalny zlokalizowany jest w szczególności na obrzeżach przetrwałych aktywnych zmian oraz w oponie miękkiej OUN. Zmiany te zaobserwowano u co najmniej połowy pacjentów z SM. Wiążą się one z gorszym rokowaniem oraz występowaniem PIRA (Adamczyk, 2023).

W przypadku bardzo aktywnego przebiegu choroby wskazany jest wybór leczenia indukcyjnego. W stwardnieniu rozsianym terapia indukcyjna wydaje

się przynosić zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe korzyści. Po uzyskaniu kontroli choroby leczenie można zmienić na leczenie podtrzymujące z użyciem lepiej tolerowanego leku. Aby wdrożyć terapię indukcyjną, muszą być spełnione następujące punkty: 1) rozpoznanie postaci RRMS; 2) pacjent w wieku do 40 lat; 3) wysoka aktywność choroby (co najmniej 2 lub więcej rzutów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy); 4) uzyskanie w skali EDSS co najmniej 4 punktów; 5) wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 2 w wyniku rzutów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 6) co najmniej dwie zmiany GD+ w badaniu MRI w obrazach T2-zależnych (Edan, Le Page, 2013).

Mitoksantron jest lekiem stosowanym w chemioterapii oraz w leczeniu agresywnych postaci RRMS i postępujących postaci stwardnienia rozsianego. Metyloprednizolon jest kortykosteroidem, często stosowanym w celu zmniejszenia stanu zapalnego i leczenia ostrych zaostrzeń lub nawrotów stwardnienia rozsianego. Konieczne jest regularne monitorowanie czynności serca, ponieważ mitoksantron ma działanie kardiotoksyczne.

Początek leczenia mitoksantronem i metylprednizolonem w dawce i schemacie był inny niż rutynowo przyjmowane leki. Lefort zaznacza, że czas trwania leczenia mitoksantronem w stwardnieniu rozsianym jest zwykle ograniczony do określonej liczby dawek lub określonego okresu, często wynoszącego od 3 do 6 miesięcy (Lefort *et al.*, 2022). Maksymalna dawka, którą można przyjąć w ciągu całego życia, wynosi 140 mg/m^2 (Cross *et al.*, 2022). Spowodowane jest to jego wysoką toksycznością i wynikającymi z tego działaniami niepożądanymi: opisywano toksyczny wpływ na serce oraz występowanie wtórnych do leczenia białaczek (Cross *et al.*, 2022). Istnieją doniesienia, w których zastosowano 20 mg mitoksantronu co miesiąc przez kolejne 3 lub 6 miesięcy (Lefort *et al.*, 2022, Ruggieri *et al.*, 2022, Bourgault *et al.*, 2002, Szwed, 2014). Wyniki leczenia pacjentów były porównywalne (Lefort *et al.*, 2022, Szwed, 2014, Rush *et al.*, 2015).

Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii i białaczki związanej z leczeniem powoduje, że mitoksantron powinien być stosowany tak krótko, jak to możliwe dla osiągnięcia korzyści terapeutycznych, ale nie dłużej niż dwa lata w leczeniu agresywnych postaci RRMS oraz SPMS.

Jednoczesne podawanie dożylne mitoksantronu w dawce 20 mg i dożylnego metyloprednizolonu w dawce 1 g raz na miesiąc przez 6 miesięcy było skuteczniejsze niż dożylna monoterapia metyloprednizolonem w zapobieganiu rozwojowi nowych zmian wzmocnionych gadolinem u pacjentów z bardzo aktywnym RRMS lub SPMS (Scott, Figgitt, 2004).

Sytuacja leczenia stwardnienia rozsianego zmienia się bardzo szybko i z korzyścią dla pacjentów. Pojawiają się coraz to nowe leki o wyższej skuteczności niż te, które były dotychczas stosowane w pierwszej linii. Istotnym problemem, który powstaje wraz z pojawianiem się nowych leków, jest indywidualne dobranie preparatów i prowadzenie pacjenta przez dłuższy okres czasu. Profil bezpieczeństwa leków jest inny u niektórych pacjentów, a co za tym idzie, będziemy mogli się spodziewać występowania nawet ciężkich objawów niepożądanych. Tym niemniej trzeba pamiętać, że leki te w sposób istotny poprawiają jakość życia, stopień funkcjonalny pacjentów, zmniejszają liczbę rzutów, zmniejszają atrofię mózgu, w związku z tym korzyści długoterminowe są bardzo wymierne.

Skutki uboczne leczenia były dla pacjenta nieakceptowalne bądź bardzo uciążliwe, co spowodowało częste zmiany sposobu leczenia. Leczenie interferonem beta-1a spowodowało ciężki zespół grypopodobny. Fumaran dimetylu spowodował uciążliwe problemy żołądkowe. Octan glatirameru został odstawiony z powodu bólów mięśni. Przyjmowanie teryflunomidu wiązało się u pacjenta z ciągłym poczuciem utraty sił i osłabienia.

Dopiero wprowadzenie do leczenia natalizumabu spowodowało wyraźną poprawę. Natalizumab jest bezpiecznym i skutecznym lekiem, co potwierdzają liczne, długoletnie badania (Butzkueren *et al.*, 2020, Morrow *et al.*, 2022). Pacjent chętniej stosował się do zaleceń. W sposób znaczący udało się ograniczyć częstość nawrotów choroby.

Dopuszcza się próby stosowania przeszczepu szpiku i podawania komórek macierzystych w ramach prób klinicznych na podstawie badań doświadczalnych (Dayama *et al.*, 2020, Muraro *et al.*, 2017). Długoletnie obserwacje dowiodły, że 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji, oceniane na podstawie wyniku EDSS, wynosiło 46%, a całkowite przeżycie 93% (Muraro *et al.*, 2017). Młodszy wiek, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, mniej wcześniejszych immunoterapii i niższy wyjściowy wynik EDSS były czynnikami związanymi z lepszym rokowaniem (Dymecka, Gerymski, 2019).

Ważną rolę w leczeniu odgrywa wsparcie innych osób, czy to rodziny, czy grup wsparcia dla osób chorujących na SM (Dymecka, Gerymski, 2019). Kontakt z osobami o podobnych doświadczeniach ma pozytywny wpływ na przebieg choroby i pozwala wypracować efektywne strategie radzenia sobie z problemami.

Wnioski

Nie da się przewidzieć przebiegu choroby w SM. Spodziewana długość życia u pacjentów z SM jest tylko nieznacznie krótsza niż u zdrowych osób z populacji. Głównym problemem jest narastająca niepełnosprawność.

Leczenie stwardnienia rozsianego ma na celu zminimalizowanie ryzyka kolejnych rzutów choroby, zahamowanie progresji niesprawności niezależnej od rzutów, zmniejszenie liczby i aktywności plak demielinizacyjnych w OUN, a także zahamowanie atrofii mózgu. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Adamczyk B. Najnowsze spojrzenie na immunopatologię stwardnienia rozsianego. https://www.mp.pl/sm/przeglad-badan/336002,najnowsze-spojrzenie-na-immunopatologie-stwardnienia-rozsianego (dostęp 27 listopada 2023).
2. Adamczyk-Sowa M, Adamczyk B, Kułakowska A, Rejdak K, Nowacki P. Secondary progressive multiple sclerosis – from neuropathology to definition and effective treatment. Neurol Neurochir Pol 2020; 54 (5): 384-98.
3. Bourgault C, Mcgregor M, Barkun J, Brodie W, Brophy J, Johnston J *et al.* REPORT NUMBER 3. Muhc.ca. Published 2002. (dostęp 27 listopada 2023) https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/Mitoxantrone.pdf.
4. Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J *et al.* Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. BMC Neurol. 2016; 16 (1): 134.
5. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A *et al.* Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA 2019; 321 (2): 175.
6. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I *et al.* Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91 (6): 660-8.
7. Coyle PK. What can we learn from sex differences in MS? J Pers Med. 2021; 11(10): 1006.
8. Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2022; 28 (4): 1025-1051.
9. Dayama A, Bhargava R, Kurmi S, Jain S, Dua V. Autologous stem cell transplant in adult multiple sclerosis patients: A study from North India. Neurol India 2020; 68 (2): 454.
10. Dymecka J, Gerymski RJ. Niepełnosprawność a jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: mediacyjna rola zapotrzebowania na wsparcie społeczne. Człowiek Niepełnosprawność Społeczeństwo 2019; 46: 63-78.
11. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: Why? When? How? CNS Drugs 2013; 27 (6): 403-9.
12. Lefort M, Le Corre G, Le Page E, Rizzato C, Le Port D, Michel L *et al.* Ten-year follow-up after mitoxantrone induction for early highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: An observational study of 100 consecutive patients. Rev Neurol (Paris) 2022; 178 (6): 569-79.
13. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M *et al.* Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. Mult Scler Relat Disord 2022; 65 (103995): 103995.
14. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A *et al.* Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. JAMA Neurol 2017; 74 (4): 459.
15. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, Gasperini C. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. Mult Scler Demyelinating Disord 2018; 3 (1).
16. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. Nat Rev Neurol 2015; 11 (7): 379-89.
17. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: A Review of its Use in Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2004; 18 (6): 379-96.
18. Szwed M. Mitoksantron – antybiotyk antrachinonowy. Postepy Hig Med Dosw 2014; 68: 198-208.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17 (2): 162-73.
20. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L *et al.* Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2023; 80 (2): 151.
21. Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojcic K, Szelag M, Walkiewicz D *et al.* Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. Mult Scler Relat Disord 2021; 55 (103162): 103162.